

Aus dem Pharmakologischen Institut Marburg - Lahn

Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

Zur Frage der Stoffwechselsteigerung bei chronischer Nicotin-Zufuhr

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Philipps-Universität

vorgelegt von

Oda Querengässer

Biberach/Riß

- Marburg 1962 -

Aus dem Pharmakologischen Institut

Marburg - Lahn

Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

ZUR FRAGE DER STOFFWECHSELSTEIGERUNG

BEI CHRONISCHER NICOTIN-ZUFUHR

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Philipps - Universität

vorgelegt von

Oda Querengässer

Biberach/Riß

- Marburg 1962 -

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 20. November 1962

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. W. Schmid

Referent: Prof. Dr. W. Schmid

Correferent: Prof. Dr. ~~H. Schmid~~
M. Siess

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	5
Apparat	
Auswertung der Kurven	7
Ausgangsubstanzen, Antagonisten	8
C. ERGEBNISSE	
1) Allgemeinwirkung des Nicotins, acute Toxizität, chronische Toxizität	10
2) Antagonisten - Wirkung	
Urethan	14
Chlorpromazin	15
Dibenamin, Penthonium	16
Regitin	17
Kaliumperchlorat	18
Tabellen I bis VI	21
Kurve für Penthonium	30
D. DISKUSSION	31
E. ZUSAMMENFASSUNG	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554030_0043

A. EINLEITUNG

Seit JEAN NICOT de VILLEMAIN, ein französischer Gesandter in Lissabon um 1560 die Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) in Frankreich einführte, hat der Tabakgenuß in Europa und von da ausgehend in der ganzen Welt einen beispiellosen Umfang angenommen. Er übersteigt z.B. den Verbrauch der coffeinhaltungen Genußmittel beträchtlich.

Das Hauptalkaloid des Tabaks ist das Nicotin - chemisch: Pyridin + methyliertes Pyrrolidin -. Nicotin ist eine sehr giftige, farblose Flüssigkeit von unangenehmem Geruch. Am Menschen wirken schon 50 mg tödlich, wenn es parenteral zugeführt oder peroral auf einmal eingenommen wird. Diese Menge ist z.B. in 2 - 3 Zigaretten enthalten. Eine tödliche Wirkung fehlt hier deshalb, weil das Nicotin relativ rasch in der Leber und in den Neben-Nieren entgiftet wird, so daß während des Rauchens von 10 Zigaretten schon ein wesentlicher Anteil eliminiert wird. Trotzdem treten eine Reihe von Veränderungen z.B. am Blutkreislauf, an der Darmtätigkeit selbst am nicotiningewöhnten Organismus auf.

Vielerorts ist die Meinung verbreitert, daß bei chronischem Nicotin-Einfluß eine starke Abmagerung vorhanden ist. Tatsächlich wird diese durch klinische Beobachtungen bestätigt. Sogenannte Kettenraucher imponieren häufig durch eine ausgeprägte Anorexie und durch ihre Magerkeit. Andererseits wird beobachtet, daß nach Absetzen des Rauchens eine beträchtliche Gewichtszunahme eintritt.

Bekannt ist jedem Laien das viertel- bis halbstündige Nachlassen des Hungergefühls nach dem Rauchen einer Zigarette, was auf eine kurzfristiges Einstellen der peristaltischen Hungerkontraktionen zurückzuführen ist. Dieses gilt auch bei seltenem Nicotin-Genuß.

Angesichts solcher Wirkungen liegt es nahe zu diskutieren, ob Nicotin direkt oder indirekt den Stoffwechsel des Organismus beeinflusst. Erstaunlicherweise ist diese Frage wenig untersucht worden. Thema der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, das Verhalten im O_2 -Verbrauch des chronisch mit Nicotin vergifteten Organismus (von Meerschweinchen) zu untersuchen und zu klären.

Die einzigen in der Literatur gefundenen Arbeiten über diese Stoffwechselveränderungen wurden 1940 von A. LOESER und Mitarbeitern veröffentlicht. Aus seinen 60-tägigen Versuchsreihen mit täglichen Dosen bis 1,5 und 2,25 mg pro 100 g Körpergewicht an Meerschweinchen und Ratten und ein- bis zweimaliger Prüfung des O_2 -Verbrauchs innerhalb einer Woche resultierte eine erhebliche Steigerung des O_2 -Verbrauchs bis zur dritten und vierten Woche, es folgte ein allmähliches Absinken der Werte, sogar unter die Norm.

A. LOESER führte das Verhalten der Tiere auf eine unmittelbare Beeinflussung der Schilddrüsen-Funktion zurück, da er eine vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hormon nicht nachweisen konnte. Die Schilddrüsen von Meerschweinchen zeigten allerdings im Gegensatz zu jenen der Ratten - keine Veränderungen, bei welchen eine unspezifische Schädigung der Acini festzustellen war.

Auch in SPINELLI'S Versuchen über den Nicotin-Einfluß zeigte sich eine ursächlich erhebliche Bedeutung der Schilddrüse. Er konnte feststellen, daß Thyreoidektomie der Schilddrüse die Resistenz des Tieres gegenüber Nicotin erhöhte.

SCHLUMM - von solcher Annahme ausgehend - prüfte den Serum- bzw. Plasma-Jodspiegel am Menschen bei chronischem Nicotin-Abusus und konnte eine Steigerung von 0,008 mg% auf 0,024 mg% feststellen. Weitere von ihm aufgedeckte Symptome - Erhöhung des Grundumsatzes um 22 % und Normalisierung desselben nach auferlegter Abstinenz, ebenso untermittelwertige Zahlen der

spezifisch dynamischen Eiweiß- Wirkung, Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Lymphozystose - festigen seine Auffassung, daß Kettenraucher "Basedowiker oder zumindest Basedowoide" seien.

Nach den ersten Entdeckungen der ganglienblockierenden Wirkung des Nicotin durch LANGLEY und die Klärung des genauen Wirkungsmechanismus durch PATON und PERRY (1953) ist das Problem gestellt, ob darin nicht eine ursächliche Beziehung zur Stoffwechselveränderung gesehen werden kann.

Das Nicotin erregt anfangs sympathische und parasympathische Ganglien durch Depolarisation und hemmt nachfolgend durch Blockierung der Ganglien (cholinerg) infolge Verdrängung von Acetylcholin die Übertragung an den Synapsen. (PATON und PERRY) Der Wirkungsmechanismus hat demnach "einen zweiphasischen Verlauf", was auch die Versuche von TRENDLENBURG am Ganglion cervicale superius der Katze bestätigen.

Es erschien daher zweckmässig, die ganglionäre Nicotinwirkung mit ganglienblockierenden, primär repolarisierenden Pharmaka, zu beeinflussen. Als zweiter, vom vorhergehenden schwer abgrenzbarer Faktor interessierte besonders, ob die Ursache der Veränderung hauptsächlich in einer vermehrten Adrenalin- Ausschüttung gesucht werden muß. Sympathicolytische Mittel müßten dann die Stoffwechselwirkung beseitigen.

ANITSCHKOW konnte mittels des Starling'schen Herz- Lungen- Präparates in Kombination mit herausgetrennten Neben-Nieren bei Nicotin-Konzentrationen zwischen 1:25.000 und 1:1 Mill. der Blutmenge zugesetzt Adrenalinausschüttung beweisen.

Seit der Beobachtung, daß bei Kettenrauchern gehäuft Hypertonie auftritt, ist das Problem der Adrenalin-Ausschüttung bei Nicotin-Genuss von besonderem Interesse. Nach HAUSCHILD stehen sich zwei gegenteilige Meinungen bei der Deutung dieser Blutdruckerhöhung gegenüber: einerseits wird als Hauptfaktor eine Adrenalin - (CANNON, EICHENHOLTZ, ANITSCHKOW) und

Vasopressinausschüttung angesehen, andererseits - dieses für hohe Nicotin-Dosen zwar angenommen - in der Regel aber eine Umkehr bzw. Entgleisung des Depressor-Reflexes als ursächlich angesehen (STRAUB und AMMANN).

B. METHODYK.

Als Versuchsobjekte wurden Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 300 und 400 g verwandt. Die meisten Serien wurden mit männlichen Tieren durchgeführt. Versuche mit weiblichen Tieren ergaben jedoch keine Abweichungen. Die Nicotinwirkung dürfte demnach geschlechtsunspezifisch sein. Allgemeinzustand und Gewicht der Tiere wurden täglich überprüft.

Der O_2 -Verbrauch eines Organismus läßt ausreichende Rückschlüsse auf den Stoffumsatz und seine Schwankungen zu. Wir begnügen uns deshalb mit der Messung des O_2 -Verbrauchs und berücksichtigen die Veränderung des Respiratorischen Quotienten nicht.

Bei den Versuchen bedienten wir uns einer Modifizierung des von G. HECHT konstruierten Apparates.



I Tierkasten
II KOH-Tropfanlage
III O_2 Spirometer

→ O_2 bzw. CO_2

→ $O_2 + CO_2$

Im wesentlichen besteht er aus einem O_2 -haltigen Gas-Kreislaufsystem, in das der luftdicht geschlossene Tierbehälter eingeschaltet ist. Dem Tierkasten wird reines O_2 aus einem Spirometer zugeführt. Das durch Abatmung gelieferte CO_2 wird zu einer Tropfvorrichtung von 0,5%iger KOH geleitet. Des hohen spezifischen Gewichts des CO_2 wegen ist eine tief gelegene Abgangsröhre im Tierkasten angebracht.

Tropfvorrichtung: jeder der pro Minute etwa 30 Tropfen füllte das Lumen der Tropfröhre aus und drückte eine Säule von ca. 10 cm Höhe des aus CO_2 und O_2 bestehenden Gasgemisches nach unten. Die Tropffrequenz, die Länge der Röhren und ihre Anzahl sind so abgestimmt, daß das gesamte CO_2 unter Bildung von K_2CO_3 absorbiert wird und somit aus dem, dem Tierkasten wieder zugeführten Gas eliminiert ist. Das Tier atmet reinen Sauerstoff.

Diese Tatsache ergibt, daß der volummäßige Anteil des verbrauchten Gases dem O_2 -Bedarf direkt entsprach.

Der Apparat war so konstruiert, daß gleichzeitig drei Tiere - von denen eines zur Kontrolle eingesetzt wurde - an jeweils drei Tropfröhren angeschlossen waren.

Vor Beginn jeder Untersuchungsreihe wurden die Tiere durch mehrmaliges Einsetzen in die Behälter eingewöhnt. Danach wurden an zwei bis drei Tagen die "normalen". Ausgangswerte bestimmt. Vor jeder Substanzapplikation wurden die Tiere in einem einstündigen Leerversuch gemessen, anschließend in meist zweistündigem Versuch die Wirkung der zu testenden Substanzen ermittelt.

Alle Versuche wurden unter gleichen Außenbedingungen durchgeführt. Die Tierkästen befanden sich in einem Wasserbad von $30^\circ C$. Auf konstante Temperatur im Versuchsraum - ca. $22^\circ C$ - wurde ebenfalls geachtet.

Das allmähliche Absinken der O_2 -Trommel - nach dem Spirometer-Prinzip- wurde mit einem Ruß- Kymographion mitgeschrie-

ben. Zur zeitlichen Bezugnahme und Kontrolle war ein Zeitschreiber (Jaquet) angeschlossen.

Die Auswertung der Kurven wurde folgendermaßen durchgeführt: das Absinken des Spirometers wird maßstabgerecht auf das Kymographion übertragen. Infolge des gleichmäßigen Laufes des Kymozylinders wird der Abfall A als geradlinige Hypothenuse H eines rechtwinkligen Dreiecks geschrieben. Infolgedessen ist es möglich die Strecke A mit dem Winkel B zu messen und als $\text{tg } B$ zu berechnen.

(V) O_2 -Verbrauch in ccm = (A) Absinken des O_2 -Spirometers in cm
 x (F) Fläche des Spirometers in qcm

$$V = A \times r^2 \pi \quad (1)$$


Es gilt:

$$\text{tg } B = \frac{A}{t}$$

wobei :

$$\begin{aligned} A &= \text{tg } B \times t & (2) \\ V &= \text{tg } B \times t \times r^2 \pi & (3) \end{aligned}$$

In (3) können als konstant (K) betrachtet werden: t, r^2, π , somit ergibt sich - für $t = 20$ Minuten, wobei 20 Minuten 2,5 cm entsprechen und $r = 2,75$ cm beträgt - für K :

$$K = 59,35$$

somit ist:

$$V = \text{tg } B \times 59,35$$

wobei B der jeweilige Neigungsgrad der Kurve auf dem Kymographion ist. Bei unregelmäßigem Kurvenverlauf - wechseln des B innerhalb einer Kurve - wurde die Resultante der verschiedenen Neigungen konstruiert oder die ganze Kurve verworfen.

Der O_2 -Verbrauch ist pro Tier und 20 Minuten berechnet. Nach

A.LOESER kann darauf verzichtet werden, ihn nach der Körperoberfläche zu berechnen, "da im Ergebnis kein wesentlicher Unterschied auftritt".

Als Ausgangssubstanz für die Tests wurde Nicotin hydrochloricum (Dr. Theodor Schuchardt - München) verwandt.

Als Antagonisten kamen zur Anwendung:

- 1.) URETHAN : Es diente als Narkoticum zur Ausschaltung der zentralen Regulationen.
Die Nebenwirkungen auf andere Funktionen des Organismus sind bei dieser Substanz gering.
- 2.) MEGAPHEN^R : Es bewirkt eine Senkung der motorischen Aktivität, außerdem wirkt es als ein schwacher Ganglien-Blocker und als Sympathicolyticum.
- 3.) PENTHONIUM : Es erzeugt durch Repolarisation und damit Erhöhung der physiologischen Reizschwelle eine Blockierung in den Synapsen der autonomen Ganglien - hauptsächlich vagaler Ganglien - ohne aber die Ausschüttung von Acetylcholin auf präganglionäre Impulse oder seine Resynthese zu beeinträchtigen.
- 4.) REGITIN : Es ist ein Sympathicolyticum bzw. - nach HAUSCHILD - ein ausgesprochenes Adrenolyticum, weil es nur geringe antagonistische Wirkung gegenüber Noradrenalin besitzt.
- 5.) KALIUM -
PERCHLORAT: Es wird als Thyreostatikum verwendet, weil es die Aufnahme anorganischen Jodids in die Schilddrüse verhindert (FRANKLIN, WOLFF) und dadurch die Thyroxin - und Trijodothyroninsynthese hemmt.

Die vollkommene Ausschaltung der Nebennieren- Funktion durch Exstirpation scheiterte an technischen Schwierigkeiten. Beim Meerschweinchen ist der operative Zugang zu diesem Organ ungleich schwieriger als bei der Ratte.

Die Applikation der Pharmaka erfolgte durch subcutane - bei Urethan zusätzlich intraperitoneale - Injektion. Das letztere schien vorteilhafter, um eine möglichst schnell einsetzende Wirkung zu erzielen.

Nur KCIO₄ wurde peroral verabreicht, da es sich um einen in Wasser unlöslichen Stoff handelt. Es wurde als 5%ige Suspension in 3%iger Stärkelösung zweimal täglich mittels einer Pipette appliziert.

C. ERGEBNISSE.

1.) Die Allgemein-Wirkung des Nicotins.

Über die bei Meerschweinchen wirksamen Nicotin- Dosen liegen außer der Arbeit von LOESER keine Angaben vor. LOESER verwandte innerhalb seiner zwei Versuchsreihen steigende Nicotin- Dosen. Er begann mit 0,75 mg bzw. 0,075 mg/100 g Körpergewicht und pro Tag, verabfolgte dann 1,5 mg bzw. 0,15 mg/100 g und erhöhte schließlich auf 2,2 mg bzw. 1,5 mg/100 g.

Über akut giftige Dosen werden von ihm keine Aussagen gemacht. Wegen des Einschleichens der Dosierung lassen sich auf die chronische Giftigkeit keine Rückschlüsse ziehen.

In unseren eigenen Versuchen stellten wir deshalb zunächst bei einmaliger Injektion die

a) akute Toxizität fest.

Bei 0,1 mg/100 g Körpergewicht zeigten die Tiere keine vom Verhalten des Kontrolltieres abweichende Veränderungen. Auch der O_2 -Verbrauch wies keine eindeutigen Schwankungen auf.

Bei 0,4 mg/100 g Körpergewicht trat bei zwei Drittel der getesteten Tiere leichte motorische Unruhe auf. Trotzdem war keine reproduzierbare Veränderung im O_2 -Verbrauch zu beobachten.

Bei 0,6 mg /100 g Körpergewicht zeigten alle Tiere eine starke motorische Unruhe, bei der sich sedative Zustände und allgemeine Unruhe mit faszikulären Muskelzuckungen abwechselten. Auch hier hielt sich der O_2 -Verbrauch in den in Leerversuchen festgestellten Grenzen.

Bei 1,0 mg/100 g Körpergewicht überlebten die Tiere trotz heftigster klonischer Krampfanfälle. Wurde aber - zur Prüfung auf Tachyphylaxie - eine bis zwei Stunden später dieselbe Dosis verabreicht, kam es nach sehr starker Krampfphase zum Atemstillstand und Tod.

b) Für die chronischen Versuche verwandten wir die Dosierung von 0,2; 0,4 und 0,6 mg/100 g Körpergewicht bei ein- oder zweimaliger Gabe pro die.

Allgemeines:

Vorausgeschickt sei, daß bei diesen über längere Zeit mit Nicotin behandelten Serien eine temporäre Steigerung im O_2 - Verbrauch deutlich wurde. Sie stellte sich ein, 1 bis 3 Tage nach der Erstinjektion und trat entweder sofort oder innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Applikation auf. Sie erreichte dann rasch ein Maximum und fiel innerhalb von 80 bis 120 Minuten von dem Versuchsbeginn an gerechnet zum Ausgangswert ab. (Siehe dazu Tabelle Nr. I a und b).

Bei verschiedenen Tieren war vor der O_2 -Steigerung eine deutliche Senkung zu beobachten. Diese trat besonders in den ersten 6 bis 8 Tagen auf.

Die erstmalige Manifestation der Krämpfe und deren Charakter zeigten deutliche Abhängigkeit von der Nicotin-Dosis: ab 0,8 0,8 mg/100 g bewirkte bereits die Erstinjektion heftigste Krämpfe, bei mittlerer Dosierung wurden sie nach mehrmaligen Injektionen deutlich, während bei 0,2 mg Krämpfe während des zehntägigen Versuchsablaufes fehlten.

Über die zeitliche Zuordnung der auftretenden Krämpfe zu dem Maximum der O_2 -Steigerung sei folgendes gesagt: die Krämpfe setzten sofort nach der Injektion ein, hielten in ungeminderter Stärke etwa 15 bis 20 Minuten an, und kamen über eine abgeschwächte Phase noch vor Ende der ersten Dreiviertelstunde

zum Stillstand. Gewöhnung, d.h. Abnahme dieser Krämpfe trat in der Mehrzahl der Fälle auf, jedoch resultierte niemals Krampflosigkeit.

Hervorzuheben ist, daß bei einmaliger täglicher Injektion keine tageszeitlichen Abhängigkeit im O_2 -Verbrauch nachgewiesen werden konnte. Die Amplitude zwischen Ausgangswert und maximaler Steigerung blieb unbeeinflusst, ob der Versuch vormittags oder nachmittags ablief. Bei zweimaliger Applikation pro die war die mittägliche Amplitude bei einzelnen Tieren nur scheinbar erniedrigt, da der Ausgangswert noch nicht wieder zum morgendlichen Grundwert abgesunken war. Diese Beobachtung aber war relativ selten zu machen.

c) Versuchsserie mit 0,2 mg Nicotin-HCl/100 g Körpergewicht
(Tabelle Ia)

Bei täglicher zweimaliger Gabe von 0,2 mg verhielten sich die Tiere äußerlich bis zum dritten Tage vollkommen unauffällig. Allmählich setzte im Anschluß an die Injektion eine geringfügige Veränderung in ihrem Verhalten ein: gelegentliches Belecken der Pfote, etwas gesteigerte Schreckhaftigkeit, Augenschließen.

Der O_2 -Verbrauch stieg nach zwei bis vier Injektionen sofort nach Applikation steil an. Die vom zweiten Tag der Nicotin-Gabe an einsetzenden Grundwertschwankungen im Vergleich zum ursprünglichen Ausgangswert führten zu einer Grundwertsteigerung, wie sie bei anderer Dosierung von Nicotin in dieser Ausprägung nicht mehr zur Beobachtung kam. Trotzdem verringerte sich die Amplitude zwischen Grundwert und durch Nicotin-Einfluß hervorgerufenen Maximalwert nicht.

Die Grundwerterhöhung betrug 10 bis 15% gegenüber den Werten der ersten Tage. Wir konnten damit den Befund von IOESSER bestätigen. Das Kontrolltier wurde im ganzen dreimal mit iso-

tonischer Kochsalzlösung subcutan injiziert. In diesen Fällen, wie auch ohne Behandlung, wies das Kontrolltier keine Schwankungen im O_2 -Verbrauch auf, die nicht im Bereich der Norm gelegen hätten.

d) Versuchsserie mit 0,4 mg Nicotin-HCl/100 g Körpergewicht
(Tabelle Ib)

Bei den mit 0,4 mg zweimal täglich behandelten Serien zeigte sich bei den meisten Tieren sofort nach der ersten Injektion eine Reaktion: die äußerte sich als Folge einer vermehrten Speichelsekretion in häufigem Kopfschütteln und vermehrtem Belecken. Zusätzlich trat eine leichte motorische Unruhe auf, die an vermehrtem Herumlaufen erkennbar war. Nach 5 Injektionen waren meist Krampfwellen zu beobachten.

Der Grundwert scheint nach zehntägiger Nicotingabe eher gesenkt zu sein; dagegen war eine Steigerung des O_2 -Verbrauches nach der 2. und 4. Nicotin-Injektion die ganze Versuchszeit über reproduzierbar.

e) Versuchsserie mit 0,6 mg Nicotin-HCl/100 g Körpergewicht
Die Stärke der Allgemeinreaktion war bei dieser Dosis nicht einheitlich. Alle Tiere verfielen jedoch bereits nach der ersten Injektion in einen narkoseähnlichen Zustand, in dem die Tiere in Seitenlage einige Minuten verweilten. Dabei liefen Krampfwellen mit unterschiedlicher Dauer über den Körper hinweg.

Bei einer Serie traten nach der zweiten Injektion besonders heftige Krämpfe tonisch-klonischer Natur auf. Die Tiere waren dabei stets stark tachypnoeisch. Nach Aufhören der Krämpfe, etwa eine halbe bis dreiviertel Stunde nach der Injektion, schleppten alle Tiere die Hinterbeine schlaff nach. Für kurze Zeit noch gingen fibrilläre Zuckungen über den ganzen Körper.

Die Stärke der geschilderten Einzelreaktionen ließ im Lauf der Nicotinanwendung mit Ausnahme einer Serie von insgesamt vier Serien nach, wenngleich Kopfsuckungen, hypnotischer Zustand und Bauchlage bestehen blieben. Zwei Versuchstiere krampften unverändert.

Die bei der Dosis von 0,4 mg angedeutete Zwischensenkung des Atmungsgrundwertes trat bei 0,6 mg - besonders bei zweimal täglicher Applikation - anfangs deutlich hervor und zwar senkte sich der O_2 -Verbrauch von etwa 120 ccm pro 20 Minuten auf ca. 100 ccm/20 Minuten. Am dritten oder vierten Tag trat erstmals die von den niedrigeren Dosen her bekannte plötzliche Steigerung im O_2 -Verbrauch auf, aber erst nach anfänglicher geringer Senkung. Quantitativ hielt sich der Mehrverbrauch in den gleichen Bereichen wie bei 0,2 mg.

Bei allen Serien wurde bei der täglichen Gewichtskontrolle keine Abweichung vom Verhalten der Kontrolltiere gefunden. Es erfolgte eine gleichmäßige Gewichtszunahme um etwa 18 g in 10 Tagen.

2.) Bei der Testung der als Antagonisten in Betracht kommenden Stoffe wurde so vorangegangen, daß vor Beginn einer Versuchsreihe die Nicotin-Dosis acht Tage regelmässig verabreicht und die Wirkung auf den O_2 -Verbrauch kontrolliert wurde; erst bei sicherer Erhöhung wurden die zu prüfenden Substanzen appliziert.

Im einzelnen ergab sich folgendes:

a) Urethan (Tabelle II)

Urethan wurde vier Serien von 0,6 mg Nicotin und einer Serie von 0,4 mg Nicotin/100 g Körpergewicht in einer Dosis von 80; 100 und 120 mg/100 g teils subcutan, teils intraperitoneal verabreicht. Die beiden niederen Dosen versetzten die Tiere in einen Zustand vermindelter Reaktionsbereitschaft, bei 100 mg lagen sie auf der Seite, reagierten jedoch noch

auf Reize. Bei 120 mg war das Toleranzstadium erreicht. Zunächst wurde bei allen drei Dosierungen ein zweiter Leerversuch angestellt. Er ließ eine 20 bis 25%ige Senkung des Stoffwechsels gegenüber dem ersten Leerversuch bei allen Tieren erkennen. Bei Erhöhung der Urethan-Dosis nahm die Senkung nicht signifikant weiter zu.

Das Verhalten des Kontrolltieres nach Urethan zeigte im Lauf des zwei- bis dreistündigen Versuches ein allmähliches und sehr konstituierliches Ansteigen im O_2 -Verbrauch, ohne aber jemals darin über seine Norm hinauszuschießen.

Auf alle drei Dosen von Urethan folgte die der Vorbehandlung entsprechende Nicotingabe. Ein narkotisiertes Tier diente jeweils als Kontrolle. Bei allen Tieren ergab sich nach der Nicotin-Injektion ein Anstieg des O_2 -Verbrauches, der bei drei von insgesamt 10 Nicotintieren in gewohnter Weise bei den restlichen Nicotintieren verspätet einsetzte. Bei der Dosis von 120 mg Urethan stellte er sich sogar erst ein, als die Kontrolltiere normale Werte zeigten.

Diese Verzögerung des Reaktionsbeginnes kam allerdings auch unter normalen Bedingungen gelegentlich vor, der Anstieg trat z.B. erst eine Stunde nach Nicotin-Injektion auf und zwar keineswegs immer nur bei bestimmten Tieren. Als Erklärung für diese gelegentliche Verzögerung mag die Unterschiedlichkeit der Resorptionsverhältnisse dienen. Im Lauf der Zeit war nämlich die gesamte Bauchhaut stark infiltrativ durchsetzt. Um dies als ursächliche Beeinflussung in diesem Fall auszuschließen, wurden jeweils 1 Tag vorher bzw. nachher Kontrollversuche durchgeführt, deren Ergebnis der Norm entsprach, d.h. keine deutliche Verzögerung des O_2 -Anstieges aufwies.

b) Chlorpromazin (Megaphen ^(R))

Eine deutliche Herabsetzung der Motorik ließ sich durch 2 mg Megaphen pro 100 g Körpergewicht erreichen; sowohl vor als auch nach der Nicotin-Verabreichung verhielten sich die Tiere

unauffällig. Eine Senkung im O_2 -Verbrauch war auch beim Kontrolltier nicht eindeutig erkennbar. Der Anstieg im O_2 -Verbrauch bei den mit Nicotin behandelten Tieren entsprach im Ausmaß und in der Form des Anstiegs vollkommen dem Verhalten am Vortage.

c) Dibenamin (Tabelle III)

Dibenamin ist ein Sympathicolycum.

Die Vorteste - mit Dibenamin allein ausgeführt - ergaben, daß es sich dabei, gleichgültig welche Dosierung auch gewählt war, um eine für unsere Zwecke ungeeignete Substanz handelt, denn in jedem Falle bewirkte sie eine erhebliche Steigerung im O_2 -Verbrauch. Bei 2,0 mg/100 g Körpergewicht um ca. 20 bis 25 %.

d) Penthonium (Tabelle IV und Abbildung)

Es wurden zwei Versuchsreihen angesetzt mit Tieren, die mit 0,6 mg/100 g Nicotin vorbehandelt waren. Bei der ersten Serie wurde morgens die Reaktionsweise der eingewöhnten Tiere auf Nicotin überprüft. Die Steigerung um 20 ccm O_2 - Mehrverbrauch stellte sich erwartungsgemäß ein. Am Nachmittag desselben Tages wurde nach einstündigem Leerversuch sämtlichen Tieren 2.0 mg Penthonium pro 100 g Körpergewicht verabreicht und 15 Minuten später - ohne Zwischenversuch - den Nicotin-Tieren ihre gewohnte Nicotin- Dosis. Im Vergleich zur üblichen Allgemeinreaktion war äußerlich nichts Ungewöhnliches zu beobachten. Der O_2 -Verbrauch wurde bei allen Tieren durch Penthonium um etwa 20% gesenkt. Nach 1 3/4 Stunden zeigte sich bei den Nicotin-Tieren eine Normalisierung des O_2 -Verbrauches zum Grundwert, aber keine überschießende Reaktion. Das Kontrolltier bewahrte noch weiterhin seine tiefen Werte.

Ähnlich wurde mit der zweiten Serie verfahren. Bei ihr wurde morgens der Kombinationsversuch durchgeführt, mittags und einen Tag später die normale Nicotin-Reaktion getestet.

Die Werte wichen von den obigen insofern ab, als eine 15 bis

20%ige Senkung nur bei zwei Tieren auftrat, das dritte verhielt sich dem Grundsatz entsprechend. Nach etwa $1 \frac{3}{4}$ Stunden zeigten die Nicotin-Tiere eine im O_2 -Verbrauch überschießende Reaktion - zu einer Zeit also, zu der die Nicotin-Wirkung sonst ihr Maximum bereits längst überschritten hatte, vielmehr schon ganz abgeklungen war-. Der plötzliche Mehrverbrauch entsprach dem unteren Bereich der maximalen Nicotin-Reaktion, wie aus den nachfolgenden Kontrollversuchen zu entnehmen war. Das Kontrolltier hatte sich bei Versuchsende noch nicht in seiner Stoffwechsellage normalisiert.

e) Regitin (Tabelle IV)

Bei diesen Versuchen wurde die zeitliche Einnahme gewählt wie bei Penthonium. Serie A: Vortest, anschließend mittags Kombinationsversuch, umgekehrt wurde bei der zweiten Serie - Serie B - verfahren.

Bei den beiden Serien zeigte sich keine abnorme äußere Reaktion auf Regitin.

Serie A: Am O_2 -Verbrauch wurde die morgendliche Nicotiningabe in gewöhnlicher Weise beantwortet. Bei der mittäglichen Verabreichung von 2,0 mg Regitin pro 100 g Körpergewicht und der kurz darauf erfolgten Nicotin-Injektion von 0,6 mg /100 g stellte sich bei allen Tieren der Serie eine zwar geringgradige, aber während zwei bis dreieinhalb Stunden anhaltende Senkung im O_2 -Verbrauch ein. Sie betrug bei den Nicotin-Tieren ebenso wie bei der Kontrolle ca. 10 ccm. Bei keinem der Versuchstiere war nach Versuchsablauf von drei Stunden eine Normalisierung im O_2 -Verbrauch eingetreten.

Serie B: Das Verhalten bezüglich des O_2 -Bedarfes der zweiten Serie entspricht im wesentlichen der oben geschilderten; die Tendenz zur Stoffwechselsenkung war allerdings weniger deutlich, jedoch stellte sich die gewöhnliche, nicotinbedingte Erhöhung des O_2 -Verbrauchs nicht ein. Nur ein Tier sprach mit

einem Wert zwar auf Nicotin an, minderte dann aber seinen Verbrauch deutlich unter die Norm, so daß nach 2 1/2 Stündigem Versuchsablauf der Verbrauch bei sämtlichen Tieren auch dieser Serie gegenüber dem Ausgangswert herabgesetzt war.

f) Kaliumperchlorat (Tabelle VI)

KLEINSORG und GRIESBERGER verwandten zur Überprüfung der antithyreoidalen Wirkung von $KClO_4$ bei Ratten 10 bis 25 mg pro 100 g Körpergewicht.

Um eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion zu erreichen gaben wir täglich in zweimaliger Pipettenfütterung je 12,5 mg/100 g, eine Gesamtdosis also von 25,0 mg pro 100 g Körpergewicht solchen Tieren, die mit verschiedenen Nicotin-Dosen bereits vorbehandelt waren und den jeweils dazu gehörenden Kontrolltieren. Die $KClO_4$ -Applikation erfolgte sowohl bei der Serie von 0,2 mg Nicotin, wie auch bei den beiden Serien von 0,6 mg Nicotin erst, als die typische Nicotin-Reaktion eingesetzt hatte. Während der 10 bis 14-tägigen Versuchsdauer mit $KClO_4$ erhielten die mit Nicotin vorbehandelten Tiere weiterhin ihre zweimal tägliche Nicotin-Injektion.

Ab dem 4. oder 5. Tag der $KClO_4$ -Behandlung zeigte sich bei allen Tieren der drei Serien gegenüber den Vergleichstieren anderer Serien mit derselben Nicotin-Dosis eine allmähliche Abstumpfung, erkennbar an der abnehmenden Schreckhaftigkeit, an der Trägheit und Minderung der spontanen Bewegungen. Die zusätzlich mit Nicotin behandelten Tiere wichen in dieser Verhaltensweise prinzipiell nicht von der des Kontrolltieres ab, verhielten sich vielmehr vor der Nicotin-Applikation ebenso benommen wie jene. Sie äußerten aber unmittelbar nach der Nicotin-Injektion das für Nicotin typische Verhalten: Krämpfe = Krampfwellen, flaches auf dem Bauchliegen, Nachziehen der Hinterbeine.

Mit dem 6. bzw. 7. Tag der KClO_4 -Applikation setzte eine deutliche Verminderung der Fresslust ein, was objektiv im Gewichtsverhalten zum Ausdruck kam: in den ersten Tagen normale Gewichtszunahme der noch jungen Tiere, bei einer Serie von 0,6 mg Nicotin bereits am 5. Tag Gewichtsabnahme, die sich dann manifestierte, bei der anderen Serie von 0,6 mg Nicotin erfolgte erst am 9. bzw. 10. Tag Gewichtssturz. Wahrscheinlich ist ein Teil dieser Gewichtskurven von den Folgen einer intermittierenden Darmseuche überlagert.

Bereits in den Anfangstagen wurde das Fell sämtlicher Tiere struppiger und aufgeplustert.

Während der Behandlung mit KClO_4 trat bei allen Tieren eine Senkung der Grundwerte im O_2 -Verbrauch ein. Diese stellte sich jedoch bei den drei Serien nicht zum selben Zeitpunkt ein; es war vielmehr eine Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Tiere zu beobachten. Leider ist es nicht zu beurteilen, ob sie allein durch das Perchlorat bedingt war, da in allen drei Serien eine Darmseuche ausbrach. Bei einer Gruppe trat sie etwa ab dem 10. KClO_4 -Tag in Erscheinung, bei den restlichen Serien etwas früher. Bei diesen wurde die Grundwert-Senkung bei allen Tieren der beiden früher erkrankten Serien rascher deutlich - etwa am 2. oder 3. Tag - als bei der spät infizierten Serie. Letzere zeigte in den ersten 4 oder 5 Tagen erhebliche Schwankungen im O_2 -Verbrauch; so besonders das Kontrolltier dieser Serie, wie es in der vorliegenden Art ungewöhnlich für Kontrolltiere war. Gegenüber einem aus 7 Einzelwerten eines Tages errechneten Durchschnittswert vom Grundwert von 126 ccm $\text{O}_2/20$ Minuten fanden sich - ebenfalls aus 7 oder 8 Einzelwerten errechnete - Durchschnittswerte von 135 ccm, 133 ccm, 120 ccm, 136 ccm $\text{O}_2/20$ Minuten in den ersten vier aufeinanderfolgenden Tagen. Diese anfängliche Steigerung durch KClO_4 Einwirkung entspricht der Beobachtung von KLEIN-SORG. Bei dieser Serie trat am 5. Tag erstmals die erwartungs-

gemäße, deutliche Senkung des O_2 -Verbrauches um 10% gegenüber den Ausgangswerten beim Kontrolltier auf. Im weiteren Verlauf trat sie langsam deutlicher noch hervor, im ganzen ca. 15%.

Wenn auch nicht in diesem zahlenmäßigen Ausmaß, so trat auch bei den Nicotin-Tieren dieser Serie eine allgemeine Senkung ein.

Bei allen Serien - auch den früh infizierten - verhielt sich die Reaktion auf Nicotin während der $KClO_4$ -Applikation gleichsinnig. Sie war eindeutig unverändert gegenüber jener von Tieren anderer Serien, die zwar mit der gleichen Nicotin-Menge, jedoch ohne $KClO_4$ -Behandlung getestet wurden. Die Amplitude zwischen Grundwert und maximaler Erhöhung durch Nicotin-Einfluß ist bei den Perchlorat-Tieren zwar anfangs gesteigert, normalisiert sich jedoch zur gewohnten Größe, sobald die Anzeichen der allgemeinen Grundwert-Senkung auftreten.

TABELLE Ia

Serie B₃

,2 mg Nicotin/100 g Körpergewicht

19. 9.	20. 9.	21. 9.	22. 9.	23. 9.	25. 9.
1191 (x)	139 111	130 130 (x)	139 110 (x)	136 127 (x)	139 107 (x)
1116 104 114	140 109 114	136 127 111	136 114 111	139 124 111	140 109 111
107 102 116	143 127 116	127 127 114	146 146 114	154 146 111	163 139 111
1111 104 144	150 121 114	139 136 114	158 150 114	127 143 114	172 139 114
1116 107 111	139 127 111	146 136 116	158 130 116	163 163 114	194 150 109
	150 119 114	143 133 114	146 143 114	163 166 111	139 143 107
	139 121 -	154 163 111	158 136 111	167 150 109	
	127 -	146 146 114	143 143 109	163 172 -	
		140 133 116	150 150 116		

(X) Kontrolltier

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten, wobei die beiden ersten Werte die jeweiligen Grundwerte des Tages sind, die Zahlen nach dem Absatz den Verbrauch nach Applikation von 0,2 mg Nicotin pro 100 g Körpergewicht entsprechen.

TABELLE I b

Serie A₁

0,4 mg Nicotin /100 g Körpergewicht

	2. 5.	3.5.	6.5.	8. 5.	12. 5.	18. 5.	21. 5.
	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
130	116	130	130	133	119	119	119
127	120	133	133	124	116	146	121
		150	150	190	163	150	146
		160	160	210	158	140	143
130	121	121	100	163	182	150	146
127	121	116	140	150	160	154	172
139	119	146	127	146	182	163	172
121	116	140	140	127	220	163	150
133	121	163	140	158	-	-	-

nachmittags

121	127	163
127	124	163
119	127	158
114	124	140
136	127	182
146	-	172

(X) Kontrolltier. Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten, wobei die beiden ersten Werte die jeweiligen Grundwerte des Tages sind, die Zahlen nach dem Absatz dem Verbrauch nach Applikation von 0,4 mg Nicotin pro 100 g Körpergewicht entsprechen.

T A B E L L E II

Serie A₂
80 mg Urethan/100 g Körpergewicht

	x			xx			xxx										
18.8.	116	114	114	127	124	133	133	139	139	104	104	135	135	120	121	133	127
			114	110	107	120	125	136	133	116	94	91	102	102	102	102	
(x)		104	104	100	102	102	102	98	100	81	83	84	88	91	89	94	96

(x) Kontrolltier

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.
Bei x wurden 0,6 mg Nicotin, bei xx 80 mg Urethan, bei xxx 0,6 mg Nicotin appliziert.

TABELLE II

Serie A₃

100 mg Urethan/ 100 g Körpergewicht

	x					xx						
24. 9.	121	124	78	111	116	102	130	139	146	154	133	133
(x)	104	102	78	96	98	91	88	94	102	104	104	106
	102	104	81	91	88	84	84	116	133	127	136	135

Serie B₃

	x					xx						
28. 9.	140	141	109	107	107	116	133	133	127	143	158	
	124	127	96	94	996	98	100	107	127	146	121	
(x)	109	109	94	94	93	91	93	94	102	102	107	102

(x) Kontrolltier

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.
Bei x wurden 0,6 mg Nicotin, bei xx 100 mg Urethan appliziert.

TABELLE II

Serie A₃

120 mg Urethan/100 g Körpergewicht

	x			xx									
29. 9.	121	125	81	94	111	114	110	107	124	120	127	120	
(x)	102	109	84	85	94	102	102	104	109	110	111	111	
	102	107	81	88	98	84	88	98	111	139	146	115	

Serie C₃

1. 10.

(x)

	x			xx									
	127	126	81	88	88	70	107	102	104	139	130		
	104	107	78	88	88	84	107	109	107	102	109		
	140	136	102	104	100	78	121	133	139	163	160		

(x) Kontrolltier

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.
Bei x wurden 0,6 mg Nicotin, bei xx 120 mg Urethan appliziert.

TABELLE III

Serie D₃

2,0 mg Dibenamin/100 g Körpergewicht

20.10.

	x									
(x)	127	127	133	130	130	127	146	154	154	163
	139	146	139	172	177	172	182	194	194	
	120	120	127	130	121	127	127	121	127	

(x)

(x) Kontrolltier

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.

Bei x wurden 2,0 mg Dibenamin appliziert.

Bei x wurden 1,0 mg Dibenamin appliziert.

1,0 mg Dibenamin/100 g Körpergewicht

	x									
(x)	121	122	139	140	140	140	139	127	127	139
	146	150	238	154	180	179	189			
	121	121	124	127	119	124	121			

(x)

TABLE IV

serio A3

2,0 mg Penthonium/100 g Körpergewicht

1910.

	x										xx									
	M																			
119	119	121	116	114	121	121	121	127	133	139	146	127	124	146	139	139	127	139	127	127
116	116	111	107	98	98	98	91	107	146	146		121	119	158	146	146	143	121	127	127
111	114	111	94	98	91	91	88	91	91	94	98	109	107	111	109	107	109	102	107	107

(X) Kontrollier. M = Mittagepause.

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O_2 in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.

Bei x wurden 2,0 mg Pentonium und 0,6 mg Nicotin, bei xx 0,6 mg Nicotin appliziert.

Series B³

● 1 ●

	M										xx									
x																				
121	124	172	163	146	154	154	146	138	121	124	102	102	98	98	111	127				
111	107	111	107	111	111	009	111		114	111	91	88	91	91	94	94				
111	111	130	133	121	116	116	111	116	111	111	88	91	84	84	91	111				

(X) Kontrollier. M = Mittagspause.

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O_2 in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.

Bei x wurden 0,6 mg Nicotin, bei xx 2,0 mg Penthonium und 0,6 mg Nicotin appliziert.

TABELLE V

Serie A₂

2,0 mg Regitin/100 g Körpergewicht

3.11.

	x		M										xx	
	98	100	133	121	116	121	102	94	94	98	94	91	91	91
	98	102	121	116	121	119	99	94	91	91	91	94	96	91
(X)	98	102	98	102	102	102	98	91	89	91	88	88	88	93

(X) Kontrolltier. M = Mittagspause.

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.
Bei x wurden 0,6 mg Nicotin, bei xx 2,0 mg Regitin und 0,6 mg Nicotin appliziert.

Serie B₂

27.10.

	x		M										xx	
	139	139	139	150	140	136	136	136	133	116	121	121	146	139
	127	130	133	133	133	127	130	127	127	114	116	114	116	119
(X)	136	133	136	133	127	133	111	116	127	116	120	116	121	133
													139	136
													139	139

(X) Kontrolltier. M = Mittagspause.

Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O₂ in ccm pro Tier und pro 20 Minuten.
Bei x wurden 2,0 mg Regitin und 0,6 mg Nicotin, bei xx 0,6 mg Nicotin appliziert.

TABLE VI

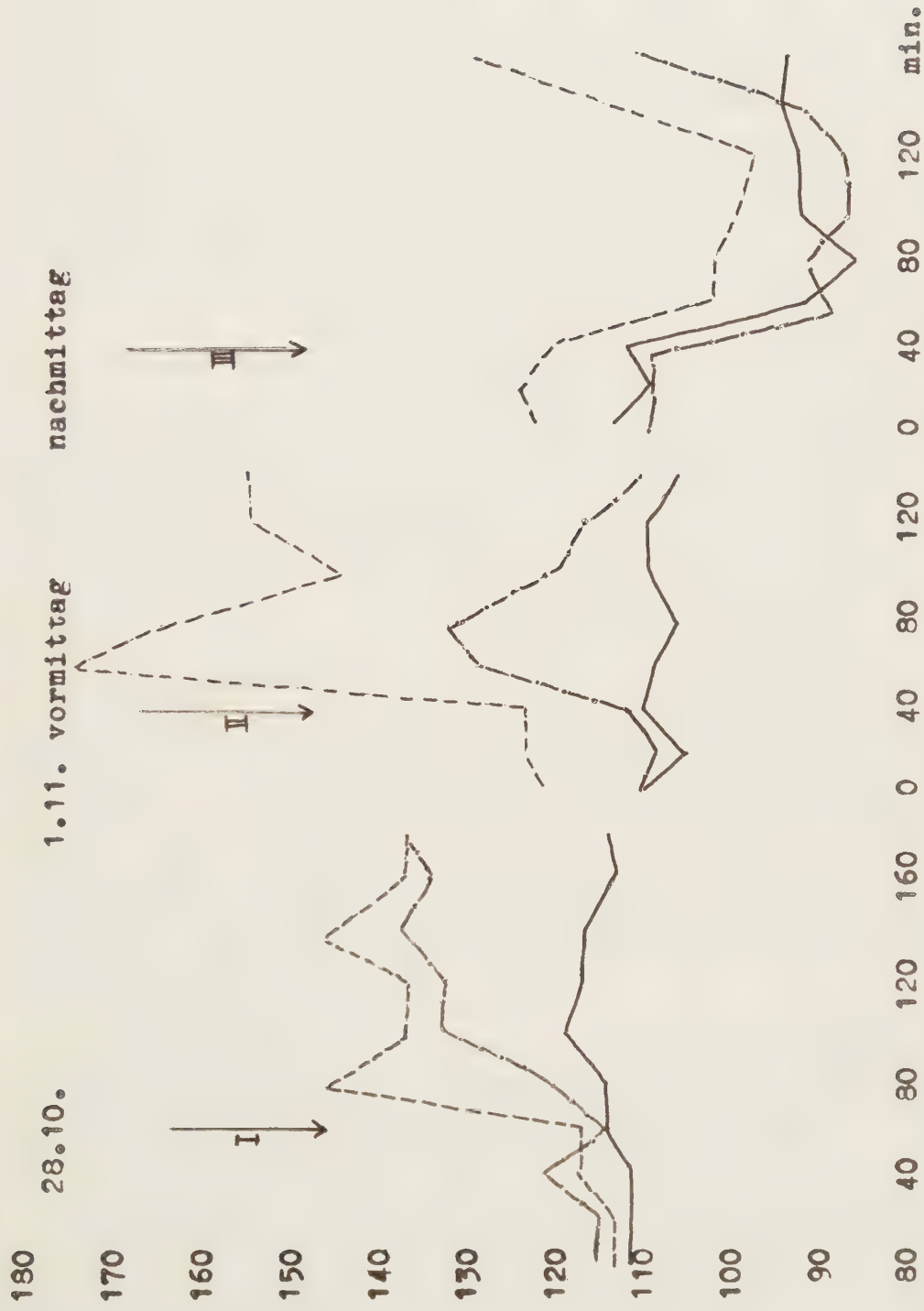
Serie C₃

0,6 mg Nicotin/100 g Körpergewicht + 12,5 mg KClO₄

[illegible]

(X) Kontrolltler. Die Zahlen entsprechen einem Verbrauch von O_2 in ccm pro Tier und pro 20 Minuten, vor dem Absatz Tagesgrundwerte, nach dem Absatz entsprechen sie dem Verbrauch nach Substanzapplikation.

ccm O₂



Am O₂ -Verbrauch gemessene Wirkung von Nicotin und Penthonium

I - 0,6 mg Nicotin/100g; II - 0,6 mg Nicotin/100g; III 2,0 mg Penthonium + 0,6 mg Nicotin pro 100g

-.- Nicotin-Tiere - — Kontrolltier -

D. DISKUSSION

Zunächst ist es notwendig zu überprüfen, ob die in unseren Versuchen gegebenen Nicotin-Dosen mit den beim Rauchen durch den Menschen zur Resorption kommenden Nicotin-Mengen in ein Verhältnis zu bringen sind. Dazu ist es wohl am günstigsten, die letalen Dosen als Vergleichsdosis zu verwenden. Insgesamt geht aus dem Vergleich der bei verschiedenen Tierarten erhobenen tödlichen Dosen hervor, daß für das Nicotin von Tierart zu Tierart große Unterschiede bestehen. So ist z.B. bei i.v. Anwendung von Nicotin die Katze viermal empfindlicher als das Kaninchen. Die Empfindlichkeit der Katze ist bei Zugrundelegen einer tödlichen Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht ungefähr gleich groß wie die des Menschen, wenn man für ihn als durchschnittlich letale Dosis 75 mg ansetzt. Dieser Vergleich berücksichtigt allerdings nicht die verschiedene Applikationsweise, denn diese Dosis letalis gilt für die Katze bei intravenöser, für den Menschen bei peroraler Zufuhr.

Nach unseren Versuchen dürfte die letale Dosis beim Meerschweinchen mit 20 mg/kg bei subcutaner Injektion anzusetzen sein. Im Vergleich zum Menschen ist also das Meerschweinchen nicotinresistenter. Untersuchungen über die beim Rauchen einer Zigarette, d.h. etwa innerhalb 10 Minuten zur Resorption kommende Nicotin-Menge, ergaben einen Wert von etwa 5 mg. Das würde bedeuten, daß damit 1/10 bis 1/15 der letalen Dosis aufgenommen wird.

Die von uns am Meerschweinchen angewandten Dosen von 2 bis 6 mg/kg Körpergewicht liegen also z.T. in dem Rauch-Bereich des Menschen z.T. etwa um das Dreifache höher.

Der O_2 -Verbrauch des Meerschweinchens wurde durch die ersten Nicotin-Injektionen nicht oder nur unwesentlich verändert. Relativ häufig kam es zu einer kurz dauernden Erniedrigung. Meist trat erst nach der 3. bis 6. Injektion nach initialer

Senkung eine Steigerung des O_2 -Verbrauches ein. Zeitpunkt und Ausmaß dieser Steigerung schwankten von Tier zu Tier und von Tag zu Tag etwas. Im ganzen gesehen war aber - wenn einmal eingetreten - die Stoffwechselsteigerung bei jeder Injektion vorhanden.

Besonders sei hervorgehoben, daß auch nach dreiwöchentlicher, zum Teil zweimal täglicher Injektion am O_2 -Verbrauch keine Gewöhnung eintrat, während andere Symptome, wie Krämpfe, im Lauf der Zeit bei einigen Tieren schwächer wurden.

Verfolgt man die täglichen Ausgangswerte über die Zeit der Nicotin-Injektion, so ergibt sich nicht genügend Anhalt, daß im Verlauf der Versuche der "Grundumsatz" erhöht wurde.

Gelegentlich fanden sich allerdings bei der mittäglichen Zweitinjektion gegenüber dem Vormittag höhere Ausgangswerte. Diese sind aber zwanglos so zu erklären, daß die Stoffwechselerhöhung des morgendlichen Versuches noch nicht abgebrochen ist. Diese Beobachtung ist in Bezug auf Kettenraucher nicht ohne Bedeutung.

Auffallend ist, daß trotz der raschen Elimination des Nicotin die Stoffwechselerhöhung in vielen Fällen bis zu 2 Stunden anhielt. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von STRAUB bezüglich der Blutdruck-Regulation der Katze.

Die im zweiten Abschnitt durchgeführten Versuche über die pharmakologische Beeinflussbarkeit der Stoffwechselerhöhung lassen Rückschlüsse auf ihre Ursache zu.

Zunächst war daran zu denken, daß sie auf die durch das Nicotin ausgelöste Ausschüttung von Adrenalin aus dem NN-Mark zurückzuführen sei. Für diese Auffassung spricht, daß die Stoffwechselsteigerung durch 20 mg/kg Regitin einwandfrei unterdrückt werden konnte. Sowohl vorhergehende wie nachfolgende Versuche an demselben Tier hatten deutliche Stoffwechselerhöhung durch Nicotin ergeben. Ein zweites Sympathicolyticum - Dibenamin - führte interessanterweise selbst zu einer

langdauernden Erhöhung des O_2 -Verbrauches, so daß es für unsere Zwecke nicht verwertbar war. Eine reproduzierbare Aufhebung der Stoffwechselsteigerung wurde ferner durch Ganglien-Blockade erhalten. Dies spricht dafür, daß bei Annahme einer Adrenalinausschüttung als Ursache diese auf nervösem Wege erfolgt. Damit stimmt überein, daß auch eine tiefe Narkose durch Urethan den Nicotin-Effekt hemmte. Die Stoffwechselsteigerung durch Nicotin dürfte demnach durch zentrale Erregung sympathischer Zentren über eine Adrenalin-Ausschüttung hervorgerufen werden.

Da LOESER vermutete, daß die Stoffwechselsteigerung durch Nicotin auf einer Aktivierung der Schilddrüsentätigkeit beruhe, versuchten wir diese Annahme durch Verwendung eines Thyreostatikums zu klären. Zu diesem Zweck erhielten die Tiere 25 mg pro kg pro Tag $KClO_4$. Der Perchlorat-Effekt war am deutlichsten am Allgemeinverhalten der Tiere erkennbar. Es trat jedoch auch eine Senkung des Stoffwechselgrundwertes um 10 - 15% hervor.

u keinem Zeitpunkt wurde die Nicotin-Wirkung bei den $KClO_4$ behandelten Tieren gegenüber unbehandelten Tieren verändert gefunden.

Die Schilddrüse der nach drei Wochen getöteten Tiere zeigte keine deutlichen morphologischen Veränderungen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Am Meerschweinchen wurde die Wirkung chronischer Nicotin-Zufuhr auf den Stoffwechsel untersucht.
- 2.) Subcutane Nicotin-Dosen zwischen 2 und 6 mg/kg erzeugten nach zwei- bis dreitägiger Applikation eine ein bis zwei Stunden anhaltende Erhöhung des O_2 -Verbrauches. Eine eindeutige Erhöhung der Grundwerte wurde auch bei dreiwöchentlicher Versuchsdauer nicht beobachtet.
- 3.) Die Steigerung des O_2 -Verbrauches nach Nicotin wurde durch ein Sympathicolyticum (Regitin), durch einen Ganglienblocker (Pentamethonium) unterdrückt. Daraus wird geschlossen, daß die Stoffwechselsteigerung hauptsächlich durch eine Adrenalin-Ausschüttung bedingt ist, die auf nervösem Wege ausgelöst wird. Dafür spricht auch, daß eine tiefe Narkose die Nicotin-Reaktion abschwächt.
- 4.) Bei Behandlung der Tiere mit $KClO_4$ (25 mg/100 g pro die) war trotz einer Senkung des Grundstoffwechsels um 10 bis 15% die Nicotin-Wirkung auf den O_2 -Verbrauch voll erhalten. Die Schilddrüse dürfte demnach an dieser Nicotin-Wirkung nicht beteiligt sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Gaede, D. : Wirkung fortgesetzter Nicotin-Injektionen.
Arch. f. exp. Path. und Pharm.
192 - 1940 - Seite 164
- 2) Ginzel, Klupp, : Ganglienblockierende Wirkung von Poly-
Kraupp, Werner : methylen-Phosphonium-Verbindungen.
Arch. f. exp. Path. und Pharm.
221 - 1954 - Seite 339
- 3) Goodman, S. : The Pharmacological Basis of Therapeu-
Gilman, A. : tics, 1960
Seite 583 ff., Seite 620 ff, Seite 1529 ff
- 4) Hauschild, F. : Pharmakologie und Grundlagen der
Toxikologie, 1956
Seite 610 ff.
- 5) Kleinsorg : Zur antithyreoidalen Wirkung von
Kaliumperchlorat.
Arch.f. exp. Path. und Pharm.
223 - 1954 - Seite 469
- 6) Lickint, F. : Tabak und Organismus, 1939
- 7) Loeser, A. : Nikotin und innere Sekretion .
Erbacher, K. : Arch. f. exp. Path. und Pharm.
Gumbrecht, D. : 195 - 1940 - Seite 121
- 8) Moller, K. : Pharmakologie, 1958
Seite 339
- 9) Ruppert, H. : Wirkung von Isolobinin und Nicotin
Lindle, E. : an der Ratte.
Arch. f. exp. Path. und Pharm.
199 - 1942 - Seite 480
- 10) Straub, W. : Nicotin und Diätetik des Tabakrauchens
Amann, A. : Arch.f.exp. Path. und Pharm.
184 - 1940 - Seite 429
- 11) Trendelenburg : Reaktion sympathischer Ganglien während
der Ganglienblockade durch Nicotin.
Arch. f. exp. Path. und Pharm.
230 - 1957 - Seite 448

L e b e n s l a u f

Am 16. 5. 1936 wurde ich als 4. Kind des Forstmeisters Dr. Fritz Querengässer und seiner Ehefrau Anny, geb. Geisen, in Biberach/Riß geboren.

1938 zogen wir infolge der Berufung meines Vaters an das Reichsforstamt nach Berlin, wo ich 1942 eingeschult wurde. Im gleichen Jahr siedelten wir nach Biberach über. Dort besuchte ich die Volksschule und 3 Jahre lang die dortige Oberschule für Mädchen.

1949 erfolgte unser Umzug nach Bonn, wo ich bis 1955 in die Liebfrauenschule ging. 1956 bestand ich in Calw/Württ. das Abitur. Am 16. 5. 56 begann ich an der Universität Tübingen das Medizinstudium.

1958 unterbrach ich das Studium für ein halbes Jahr, um meine Eltern in Monrovia (Afrika) zu besuchen, wo mein Vater eine forstliche Fakultät und Versuchsanstalt im Auftrag der UNO gründete.

Im April 1959 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Tübingen ab.

Das erste klinische Semester studierte ich in Innsbruck, setzte das Studium für zwei weitere Semester in Marburg fort, belegte im Wintersemester 60/61 an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und bin seit dem Sommersemester 61 wieder an der Philipps-Universität Marburg eingeschrieben, wo ich mich nun nach 6 klinischen Semestern zum Staats-examen gemeldet habe.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

Tübingen: Dr. Bartels, Dr. Brecht, Dr. Brünning,
Dr. Feneis, Dr. Hellmann, Dr. Krüger,
Dr. Möhres, Dr. Mörike, Dr. Ohlmeyer,
Dr. Weitzel, Dr. Wittig.

Innsbruck: Dr. Asperger, Dr. Halhuber, Dr. Heinz,
Dr. Hittmaier, Dr. Huper, Dr. Konzett,
Dr. Schienzel, Dr. Tapfer.

Marburg: Dr. Beckmann, Dr. Bock, Dr. Förster,
Dr. Hamm, Dr. Hartmann, Dr. Heite,
Dr. Hornung, Dr. Huber, Dr. Jacob,
Dr. Lang, Dr. Maurath, Dr. Meyer,
Dr. Prinz, Dr. Schmid, Dr. Schölmerich,
Dr. Schwaiger, Dr. Siegert, Dr. Stein,
Dr. Streicher, Dr. Würtele.

Düsseldorf: Dr. Elert, Dr. Gerke, Dr. Görtz, Dr. Hansen,
Dr. Idelberger, Dr. Klinke, Dr. Löhr,
Dr. Meessem, Dr. Meyer, zum Gottesberge,
Dr. Poche, Dr. Schreuss, Dr. Vieten

